

Lebensstilveränderungen und Metformin mit langfristiger Wirkung auf Diabetesinzidenz?

Frage:

Bleiben die positiven Wirkungen einer Lebensstilintervention und von Metformin auf die Diabetesinzidenz und Gewichtsverlust über einen Follow-up Zeitraum von 10 Jahren erhalten?

Hintergrund:

Die Prävention von Diabetes mellitus ist eines der prioritären Public Health Anliegen. Die Ursachen und mögliche Ansätze für präventive Massnahmen sind mittlerweile bekannt und evidenzbasierte Interventionen stehen zur Verfügung. Allerdings war die Follow-up Dauer der meisten Studien beschränkt und bisher ist wenig bekannt über die Langzeiteffekte solcher präventiver Massnahmen.

Einschlusskriterien:

- Teilnehmer der zugrunde liegenden randomisierten Studie (DPP), die bereit waren, an der Follow-up Studie mitzumachen.

Studiendesign und Methode:

10 Jahres-Follow-up einer multizentrischen randomisierten Studie, die zeigen konnte, dass Lebensstiländerungen oder Metformin die Entstehung von Diabetes mellitus Typ II verhindern oder verzögern konnte. Damals konnten 3234 Personen mit einem Hochrisikoprofil für Diabetes mellitus Typ II (68% Frauen und 20% älter als 60 Jahre) zu einer der drei folgenden Interventionen randomisiert werden: Lebensstiländerung (Gewichtabnahme von 7% und regelmässiges körperliches Training (mindestens 150 Minuten pro Woche)); Metformin 850 mg zweimal täglich; oder Placebo. Nach durchschnittlich 2.8 Jahren hatte die Lebensstiländerung eine Reduktion der Diabetesinzidenz um 58% und die Metformintherapie um 31% gegenüber Placebo bewirkt (Diabetes Inzidenzraten Lebensstilgruppe: 4.8 Fälle pro 100 Personenjahre (95%CI 4.1-5.7); MetforminGruppe: 7.8 (6.8-8.8); Placebogruppe: 11.0 (9.8-12.3). Das aktuelle Follow-up soll nun untersuchen, ob die festgestellte Wirkung bezüglich einer Diabetesentstehung über einen längeren Zeitraum erhalten bleibt und welche anderen Auswirkungen die Interventionen auf die Gesundheit der Teilnehmer hatten (zum Beispiel betreffend Gewicht und kardiovaskulären Risikofaktoren). Die Follow-up-Untersuchungen fanden halbjährlich statt.

Studienort:

USA

Intervention

- Alle Teilnehmer bekamen wegen der festgestellten Effektivität der Intervention in der Übergangsphase zwischen beiden Studien eine Gruppenintervention (16 Sessions) bezüglich Lebensstilveränderungen, die grösstenteils der ursprünglichen Lebensstilgruppe entsprach. Die Übergangsintervention wurde je ca. von 50% der Teilnehmer der ursprünglichen 3 Interventionsgruppen besucht (nur 40% aus der früheren Lebensstilgruppe). Während des anschliessenden Follow-ups bekamen die Gruppen ihre ursprüngliche Intervention (die Lebensstilgruppe bekam eine zusätzliche, festigende Intervention bezüglich Lebensstilveränderungen) gemäss Protokoll sowie alle 3 Monate eine Einheit bezüglich Lebensstilfaktoren (Gewichtsabnahme, Bewegung).

Outcome:

- Diabetesinzidenz gemäss ADA Kriterien
- Gewichtsabnahme, kardiovaskuläre Risikofaktoren

Resultat:

- 2766 (88%) Teilnehmer der zugrunde liegenden Studie nahmen am Follow-up teil. Diese stammten zu gleichen Teilen aus den drei Studienarmen und waren repräsentativ für die

ursprünglichen Studienarmgruppen. Allerdings war der Anteil von Frauen mit Gestationsdiabetes geringer und der gesamtthafte Anteil Personen mit Diabetes höher.

- Die durchschnittliche Gesamt-Follow-up Zeit vom Start der randomisierten Studie betrug 10.0 Jahre (IQR 9.0-10.5). Die durchschnittliche zusätzliche Follow-up Zeit der aktuellen Studie betrug 5.7 Jahre (IQR 5.5-5.8).
- Zu Beginn der Follow-up Studie hatten die drei Studiengruppen signifikant unterschiedliche mittlere Gewichtswerte: Lebensstil: 90.6 kg; Metformin: 92.0 kg; Placebo: 93.4 kg. Alle drei Gruppen hatten über den Follow-up Zeitraum durchschnittlich keine grosse Gewichtsänderung bis tendenziell eine leichte Zunahme, wobei in der Altersgruppe über 60 Jahre am ehesten eine weitere Gewichtsabnahme zu verzeichnen war. Im ersten Studienteil hatten alle Gruppen an Gewicht verloren, wobei die Gewichtszunahme in der Lebensstilgruppe am stärksten und am wenigsten nachhaltig war.
- Bezüglich der Diabetes Inzidenz zeigten sich in der Follow-up Studie keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen mehr (Lebensstilgruppe: 5.9 Fälle per 100 Lebensjahre (95%CI 5.1-6.8); Metformingruppe: 4.9 (4.2-5.7); Placebogruppe: 5.6 (4.8-6.5). Gegenüber der Lebensstilgruppe, bei der sich die Inzidenzrate etwas erhöhte, reduzierte sich die Inzidenzrate in den beiden anderen Gruppen.
- Gesamthafte konnte über den Zeitraum seit Randomisierung die Diabetesinzidenz um 34% (95%CI 24-42, Lebensstilgruppe) und 18% (7-28, Metformingruppe) gegenüber Placebo reduziert werden. Über den Zeitraum seit Randomisierung gesehen war damit auch gesamthafte der durchschnittliche Nüchternblutzucker, der durchschnittliche HbA1c wert und die zusätzliche Diabetesmedikation in der Lebensstilgruppe und der Metformingruppe niedriger als in der Placebogruppe (wobei am Ende der Follow-up Zeit diese Werte für die Metformingruppe am niedrigsten waren).
- Die Teilnahme an den für alle zugänglichen Lebensstilsessions war mit unter 20% pro Gruppe mässig, wobei das Alter positiv mit der Teilnahme assoziiert war. Die frühere Lebensstilgruppe hatte auch nur eine mässige Teilnahme an den weiterführenden Interventionen (17%), wobei auch wieder die Älteren eine höhere Compliance zeigten.

Kommentar:

- Die Autoren schliessen aus den Ergebnissen, dass trotz einer Veränderung der Behandlung nach Abschluss der ursprünglichen Studie die Patienten in der Lebensstilgruppe sowie in der Metformingruppe über einen Zeitraum von 10 Jahren eine tiefere kumulative Inzidenz verglichen mit der Placebogruppe aufwiesen und die Inzidenz von Diabetes hinauszögern konnten. Ebenso konnten in den beiden Gruppen kardiovaskuläre Risikofaktoren reduziert werden.
- Bezüglich der Diabetesinzidenz zeigten sich zwischen den Gruppen am Ende der Follow-up Zeit keine signifikanten Unterschiede. Es wird vermutet, dass für diesen Effekt die allen zugängliche Lebensstilintervention verantwortlich war, dies kann aber nicht abschliessend beurteilt werden.
- In der Metformingruppe waren die Outcomes bezüglich HbA1c, Nüchternblutzucker und Medikamente im zweiten Teil der Studie mindestens gleich gut, wie in der Lebensstilgruppe. Dies könnte aus einem nachhaltigeren Effekt durch Metformin oder aus der zusätzlichen Lebensstilintervention für alle Teilnehmer resultieren. Allerdings sollte man mit diesen Interpretationen vorsichtig sein, da die Gruppen zu Beginn der Follow-up Studie hinsichtlich einiger Variablen unterschiedlich waren.
- Da das Langzeit Follow-up der Studie bis 2014 fortgeführt wird, werden auch Aussagen über Mortalität und kardiovaskuläre Erkrankungen sowie ökonomische Aussagen möglich sein.

Literatur:

Diabetes Prevention Program Research Group: 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. Lancet. 2009 Nov 14;374(9702):1677-86. Epub 2009 Oct 29.

Verfasser:

Anne Spaar